192

Docteur Étienne FISCHER

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES DERMATOSES STAPHYLOCOCCIQUES PAR LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE EN APPLICATIONS LOCALES

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES DERMATOSES STAPHYLOCOCCIQUES
PAR LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE
EN APPLICATIONS LOCALES

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/contributiondutr0018vari

Docteur Étienne FISCHER

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES DERMATOSES STAPHYLOCOCCIQUES PAR LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE EN APPLICATIONS LOCALES

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91
—
1930

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DES DERMATOSES STAPHYLOCOCCIQUES

PAR LE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

EN APPLICATIONS LOCALES

AVANT-PROPOS

Depuis l'époque, déjà lointaine (1917-1918) où d'Hérelle fit connaître le principe qu'il avait découvert : le *bactériophage* et ses applications thérapeutiques, de nombreux auteurs ont étudié les effets de ce nouvel agent curatif.

Les premiers essais ont, avec d'Hérelle, porté sur le bactériophage de la dysenterie et l'on peut dire que nulle technique thérapeutique, ne peut prétendre l'égaler.

Mais la dysenterie est une infection heureusement assez rare en dehors des grandes agglomérations et l'intérêt des recherches se porte naturellement sur des agents antimicrobiens d'application plus fréquente.

On sait que le staphylocoque est un des agents pathogènes les plus répandus et dont l'action, surtout en dermatologie, est des plus fréquente.

Agir par le bactériophage contre le staphylocoque, c'est agir contre un nombre considérable d'affections cutanées.

Il nous a donc paru intéressant de porter notre attention particulièrement sur les effets d'un bactériophage antistaphylococcique dans les affections cutanées où le staphylocoque joue un rôle primitif ou secondaire.

Et c'est cette étude qui fera l'objet de notre travail inaugural.

DIVISION DU SUJET

Nous rappellerons sommairement le phénomène de d'Hérelle et ses modalités.

Nous envisagerons ses modes d'utilisation et nous rapporterons ensuite les résultats de nos observations relevées dans les services de M. le Dr Milian, à l'hôpital Saint-Louis.

LE PHÉNOMÈNE DE D'HÉRELLE

Le phénomène de d'Hérelle s'observe en milieux liquides (bouillon) ou solides (gélose).

A. — En milieu liquide (bouillon).

Si nous observons l'évolution d'une maladie microbienne dès le début jusqu'à guérison, nous trouvons, dans les milieux où se rencontre le microbe pathogène (selles diarrhéiques de la dysenterie, pus d'un abcès) d'abord uniquement le bac. de la dysenterie ou le staphylocoque, soit à l'examen direct, soit par la pratique classique des cultures.

Vers la fin de l'évolution cyclique de la maladie, si l'on filtre à la bougie Chamberland L3, les produits pathologiques (selles ou pus) et qu'on mette une quantité même très faible, du filtrat obtenu en contact avec une culture jeune en bouillon du microbe pathogène, on constate que la culture microbienne, après avoir présenté un développement initial plus important qu'en culture identique sans bactériophage, en même milieu à l'étuve 37°, on constate, disons-nous, que la culture trouble s'éclair-

cit progressivement jusqu'à présenter l'aspect d'un bouillon stérile avant tout ensemencement.

L'examen microscopique d'une goutte de ce bouillon ne permet de trouver aucune trace apparente de microbe dans le système microbe-filtrat, tandis que dans le tube témoin ne contenant que le microbe en cause, le développement s'est fait normalement et qu'on peut l'y trouver avec toutes ses caractéristiques. Si l'on reporte en bouillon stérile une goutte ou davantage de ce bouillon ainsi clarifié, on n'obtient aucune culture, après incubation à 37° durant autant de temps que l'on voudra.

De même, si on étale sur gélose une ou plusieurs gouttes de ce bouillon clarifié, la culture sur gélose garde l'aspect d'une gélose stérile après incubation ordinaire à 37°.

Tout se passe donc, d'après l'examen direct ou d'après les cultures ultérieures, comme si le microbe était détruit. Grâce à l'addition, à la culture microbienne jeune, d'un lysat de produit pathologique, on a obtenu une véritable fonte microbienne, une *bactériolyse* totale.

Que l'on soumette à une filtration, à la bougie Chamberlan L3, le bouillon clarifié, siège de la bactériolyse, et qu'on porte une ou plusieurs gouttes de ce filtrat dans une culture jeune du même microbe au bouillon, on constatera que le phénomène de clarification du bouillon primitivement trouble se renouvelle comme dans la première expérience.

De ce nouveau bouillon filtré, une goutte mise en

contact avec une culture jeune en bouillon du même microbe renouvelle le même phénomène de bactériolyse.

Ces expériences de lyse microbienne peuvent se répéter à l'infini ; une goutte d'un filtrat de culture microbienne jeune en bouillon bactériolysée, jouissant toujours de la propriété de lyser une culture jeune en bouillon du même microbe.

B. — En milieu solide (gélose)

Si, au moment du mélange de la goutte de filtrat avec la culture microbienne, on prélève une goutte de mélange : émulsion microbienne + filtrat de lysat, et qu'on l'étale sur un tube de gélose inclinée, on constate au bout de 48 heures que : tantôt aucune culture n'apparaît sur la gélose inclinée ; tantôt dans le champ de colonies confluentes, en nappe, du microbe, on voit apparaître des zones circulaires claires où la gélose apparaît complètement nue comme si, en ce point, aucun microbe ne s'était développé.

Si l'on fait un frottis de cette zone claire avec un fil de platine et qu'on l'étale sur lame porte-objet, après les colorations usuelles, on ne verra, au microscope aucun corps microbien.

Il semblerait que ces zones claires sont des zones où la gélose est stérile, mais cela n'est pas exact.

En effet, si, avec un fil de platine stérile, on touche légèrement une des zones claires et qu'on lave

ce fil de platine dans un tube de bouillon, contenant une émulsion de microbes jeunes, on constate que tout se passe comme dans les expériences où l'on porte un filtrat de produit pathologique ou de bouillon clarifié dans une culture jeune du même microbe ; le tube de bouillon, d'abord trouble, se trouble davantage, puis se clarifie progressivement jusqu'à prendre l'aspect d'un bouillon stérile.

Ces zones claires, *plages claires*, selon la terminologie de d'Hérelle, sont donc en quelque sorte tapissées du principe lytique. L'expérience ci-dessus prouve qu'il est susceptible d'agir comme le filtrat de produit pathologique ou comme le filtrat de bouillon clarifié.

Il est susceptible de reproduire en série comme les filtrats les mêmes phénomènes de lyse.

L'observateur ne peut pas ne pas être frappé en examinant ces *plages claires*, de l'aspect de *culture négative* qu'elles représentent. C'est une sorte de colonie, développée sur champ microbien, d'éléments invisibles filtrants bactériolytiques auxquels d'Hérelle a donné le nom suggestif de *bactériophage*.

La lyse produite par le bactériophage est nettement différente de l'autolyse microbienne qui ne se produit que chez les microbes de vieille culture. Le bactériophage lyse presque exclusivement les microbes jeunes. Il n'agit pas sur les microbes morts et son action s'exerce totalement en 24-48 heures en moyenne, rarement au bout d'une période plus longue.

La bactériophagie est bien différente aussi de la bactériolyse observée par Pfeiffer. La reproduction de la lyse bactériophagique en séries indéfinies ne s'observe pas dans le phénomène de Pfeiffer où l'action d'un sérum lytique ne peut plus être notée à une certaine dilution et ne se développe pas par passage.

Au contraire, avec le bactériophage, au fur et à mesure que l'action en sera prolongée, on note que l'action lytique augmente par les passages jusqu'à une activité maxima que l'on ne dépasse plus.

Nous ne croyons pas devoir rapporter les discussions qui ont été soulevées chez les bactériologistes, au sujet de la nature du principe lytiqeu transmissible.

Le monde scientifique semble tendre actuellement à adopter les conceptions de d'Hérelle. Cet auteur soutient que le bactériophage est un virus filtrant vivant aux dépens de certains microbes qu'il semble dissoudre, constituant sa substance (invisible aux plus forts grossissements) de la substance même des microbes.

D'après d'Hérelle, ce virus est formé d'éléments micellaires isolés, distincts les uns des autres, passant au travers de filtres; laissant passer des corps dont le diamètre est de 20 à 30 millimicrons, ainsi que le démontrent les recherches de d'Hérelle, de Wollmann et surtout de Prausnitz.

Le bactériophage participe aux propriétés des êtres vivants :

Il se reproduit et se multiplie ;

Il ne résiste pas à une température supérieure à 72° ;

Il est détruit par les antiseptiques ;

Il est précipité comme les matières protéiques par les sulfates de soude et d'ammoniaque à saturation ;

Son activité ou virulence est susceptible de varier, d'augmenter ou de diminuer selon les conditions physio-chimiques auxquelles on le soumet ;

Une propriété qui le caractérise : son inaptitude à se reproduire sur les milieux ordinaires hors la présence des microbes qu'il attaque et lyse, l'assimile aux ultra-virus connus en pathologie, tels que les agents pathogènes de la rage, de la variole, de l'encéphalite léthargique, lesquels sont des *virus cytotropes*.

D'ailleurs, Levaditi et Nicolau constatent que les virus de la rage, de la variole et de l'encéphalite, passent au travers des filtres, de même porosité que ceux permettant le passage du bactériophage.

Là où les susdits virus ne passent pas, le bactériophage ne passe pas.

Là, où passe le bactériophage, les autres virus passent également.

Il y a donc parenté entre les virus de la rage et avec le bactériophage. Ces agents ont des propriétés identiques : invisibles, ils passent au travers des

filtres, laissant passer des micelles de 20 à 30 millimicrons ; ils ne cultivent pas sur les milieux usuels, mais uniquement sur des éléments cellulaires (*Cytotropisme*).

De ces agents, d'Hérelle a constitué un nouveau groupe taxinomique qu'il désigne sous le nom de *Protobios*. Le lysat bactériophagique est dans cette conception une suspension de *Protobes*.

L'antiphylaxie.

Depuis les expériences de Bordet et Ciuca, on sait que le sérum des animaux ayant reçu des injections sous-cutanées répétées de bactériophage, contient des propriétés antibactériophages.

Le sérum des animaux ainsi préparés par injections répétées de bactériophage, mis en contact pendant une période assez longue, par exemple 5 jours, avec un bactériophage, rend ce bactériophage inapte à produire la lyse du microbe adopté. Ces animaux ont un *sérum antibactériophage*.

Ce sérum est dit *antiphylactique* (selon l'expression de d'Hérelle).

D'Hérelle, Gratia, puis Hauduroy, ont démontré, en outre, que non seulement le sérum de ces animaux ainsi préparés empêche l'action du bactériophage, mais sensibilise le sujet au microbe correspondant, le rend plus apte à subir l'action pathogène de ce microbe.

Prenons 4 souris, dit Hauduroy :

Le n° 1, reçoit des bacilles dysentériques à dose non mortelle ;

elle meurt sans présenter aucun symptôme.

Le n° 2 et le n° 3 reçoivent une dose non mortelle de bacille de Shiga et respectivement 1/5 et 1/10 de cmc. de sérum antibactériophage;

elles meurent en 7-9 jours.

Le n° 4 reçoit 1/5 de cmc. de sérum antibactériophage;

elle survit.

La même sensibilisation s'observe chez l'animal qui a reçu des doses répétées de bactériophage en injections hypodermiques.

Loin d'être immunisé, il est sensibilisé.

La neutralisation du bactériophage par le sérum antibactériophage s'opère suivant un mécanisme différent de celui des sérums antimicrobiens connus.

Les propriétés neutralisantes résistent à un chauffage à 72° ; elles s'exercent sans alexine.

Le mode d'action du sérum antibactériophage se rattache à celui qui a été observé dans l'étude du sérum antirabique.

L'assimilation du bactériophage au virus rabique et similaire, reçoit, de ce chef, une nouvelle démonstration.

Unicité du bactériophage.

Un certain nombre de faits tendent à prouver l'unicité du bactériophage.

Dans ses premières recherches, d'Hérelle constate que le bactériophage actif contre le bac. de Shiga est également actif contre le bac. d'Eberth, les bac. paratyphoïdes et le bac. de Colon.

Certains auteurs, Mac Kinley, entre autre, ont pu faire acquérir à un bactériophage actif contre le Shiga, des propriétés actives contre d'autres microbes.

Toutefois, une race de bactériophage, sauf adaptations ultérieures, est primitivement, spécialement, sinon spécifiquement active, contre le microbe pour lequel elle est particulièrement adaptée et l'on a des bactériophages antidysentériques bactériophages antistaphylococciques, etc...

GÉNÉRALITÉS SUR LES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Dès le début de ses recherches, d'Hérelle avait constaté que le bactériophage apparaissait chez les malades au moment où la maladie guérissait ; en raison du parallélisme de l'apparition de ce virus filtrant et des signes de guérison, cet auteur admit que le bactériophage déterminait la guérison en faisant disparaître les microbes et pensa qu'il était rationnel d'essayer l'emploi du bactériophage pour traiter la dysenterie. Les premiers essais furent concluants. D'autres auteurs et surtout Oswaldo Cruz au Brésil, obtinrent d'autres résultats confirmatifs. L'absorption par la bouche d'une dose suffisante de filtrat bactériophage amenait la disparition des signes cliniques de dysenterie et des microbes dans les selles, lesquelles redevenaient normales.

L'action curative du filtrat bactériophage était démontrée.

L'utilisation du bactériophage fut étendue par de nombreux auteurs aux affections microbiennes pour lesquelles on avait isolé un agent bactériophagique.

Pour la plupart des affections microbiennes, les effets furent variables, particulièrement dans la fièvre typhoïde les coli-bacilloses.

C'est, qu'en effet, il convient de distinguer entre les différents microbes dans leurs relations avec les races de bactériophages.

A ce sujet, d'Hérelle considère que le bacille de la dysenterie est une espèce *homogène* vis-à-vis du bactériophage, en ce sens que tous les microbes responsables de la dysenterie sont lysés par la race antidysentérique qu'il a isolée dès ses premiers travaux.

D'un autre côté, certaines races de typho bactériophages dit cet auteur, ont une action extrêmement spécifique attaquant une seule couche de typho-bactériophages, à l'exclusion de toute autre. Bordet et Ciuca ont confirmé les premiers cette notion et ont constaté que la même spécificité pouvait exister pour le bacille coli. Tandis que bacille dysentérique est dit *homogène*, bacille coli et typhoïdique sont dits *hétérogènes*.

Donc, en employant une race de bactériophage active contre un coli-bacille, on ne peut être certain d'obtenir un effet thérapeutique actif. Mais on peut rencontrer un jour une race de bactériophage à laquelle ne résisteront aucun *bac. typhosus*, aucun *bac. coli*.

C'est ainsi que les premières races de bactériophage antistaphylococcique étaient d'une activité restreinte;

Gratia (de Bruxelles) a heureusement trouvé une race H. de bactériophage active contre toutes les souches de staphylocoques (blancs, dorés, citrins) et même des tétragènes.

En possession de cette race de bactériophages, le médecin pourra l'appliquer efficacement à toutes les staphylococcies : *si le contact est établi entre le bactériophage et le staphylocoque, la lyse se produira* et la guérison surviendra.

Il ne sera pas nécessaire de faire un essai préalable comme à juste titre Hauduroy et d'autres auteurs, dont Sauvet et Jacquemaire, recommandent de le faire pour le traitement des coli-bacilloses, en raison de la nature *hétérogène* du coli-bacille.

En revanche (nous nous excusons d'écrire ce truisme) il est nécessaire d'appliquer le bactériophage antistaphylococcique à une affection effectivement déterminée par staphylocoque, vérité évidente dont l'oubli peut amener à attribuer un échec à un agent d'une très grande activité spéciale.

Inversement, il est inutile d'appliquer des bactériophages actifs contre d'autres espèces microbiennes que le staphylocoque dans les affections nettement staphylococciques.

Applications du bactériophage en dermatologie.

Nous avons dit qu'il apparaît que le bactériophage antistaphylococcique est celui, qui, après le bacté-

riophage antidysentérique, est le plus apte à donner des résultats satisfaisants d'une manière aussi constante que possible.

Il a été employé dans, les affections médico-chirurgicales et, particulièrement en dermatologie.

Nous ne nous occuperons que des applications du bactériophage au traitement des manifestations cutanées de l'action pathogène du staphylocoque.

On sait que c'est à Bruynoghe et Maisin qu'appartient l'honneur d'avoir, les premiers, utilisé le bactériophage antistaphylococcique dans le traitement des affections dues à ce microbe.

Ces auteurs, dès 1921, utilisèrent contre les furoncles un bactériophage chauffé une heure à 56 et observèrent, avec des succès certains, des accidents dont nous parlerons plus loin.

Gratia et Jaumain confirmèrent les résultats des précédents auteurs.

Bastin rapporte deux cas de furonculose traités par le bactériophage (thèse de Lille, 1922).

François Mouret obtient presque toujours une rapide guérison dans 14 cas de furonculose et d'anthrax (thèse de Paris, 1924).

Gougerot et Peyre en 1924 traitent le sycosis par le bactériophage ; ils emploient une méthode très élégante de traitement local.

« Il faut, disent ces auteurs, patiemment ouvrir chaque élément pustuleux avec une pipette contenant du bactériophage. Tous les éléments, si petits soient-ils, doivent être attaqués ; une compresse

humectée de bactériophage et déposée sur l'ensemble du placard cutané.

Le lendemain, on observe une réaction locale souvent désagréable et dont il faut prévenir le malade déconcerté par l'exaspération des lésions. En effet, chaque postule grossit et s'entoure d'une zone inflammatoire indurée et rouge... puis, au bout de 48 heures, la lésion infectée se dessèche et disparaît.

Les insuccès proviennent de la négligence des malades qui n'ont pas traité tous les éléments cutanés. Au bout de 8 à 10 applications, l'amélioration est manifeste. Dans 2 cas, le mot de guérison peut être prononcé ».

Depuis, en 1929, avec le Dr Blum, le Dr Peyre, a présenté une nouvelle série de cas favorablement traités par le bactériophage.

Camus, dans sa thèse de 1926, présente 31 cas où la guérison s'observe entre 24 heures et 4 jours. Il signale aussi 2 échecs.

Dans 7 cas de sycosis, il relève 3 succès, et 4 échecs. Il note un cas de forte réaction générale.

Hauduroy, qui avait inspiré les thèses de Bastin et de Camus, relève en collaboration avec Camus et Dalsace, dans une revue d'ensemble en 1926, les résultats signalés par les auteurs précédents. Il considère que les succès du bactériophage se notent dans 76% de cas. Il faut remarquer que Gratia, avec sa souche H, obtient 100 % de guérison. La différence tient à ce que les auteurs n'ont pas toujours

employé une souche de bactériophage polyvalente.

Raiga, dans une récente publication (*Presse Médicale* du 9 février 1929) rapporte les résultats de ses essais dans le traitement des furoncles et anthrax.

Ses résultats peuvent, en partie, paraître peu encourageants.

Il explique ces résultats peu favorables par ses tâtonnements ; il avait d'abord employé un produit qu'il appelle bactériophage polyvalent dont il déclare « qu'il ne lui a pas donné de très beaux succès » ; il a utilisé ensuite un « staphyphage » dont il eut de meilleurs effets. Il attribue encore un rôle néfaste aux « antiphages » au sujet desquels ils se réserve de publier un travail ultérieur (1).

1. Il serait prématuré de discuter avant l'auteur cette question des *antiphages* présentée en 1928 par Rosenthal, si l'auteur, dans un plus récent article de la (*Presse Médicale*, 8 fév. 1930) n'indiquait déjà ses idées : cette action des antiphages d'après lui se manifeste sous deux formes :

l'une qui consiste en une résistance du germe, telle que le bactériophage ne peut le lyser ;

l'autre qui représente une véritable inhibition du principe lytique.

La première forme se rattache à la notion déjà connue des microbes résistants à la bactériophagie (c'est la question des microbes hétérogènes indiquée plus haut) elle a d'autant moins d'importance que le bactériophage a une activité plus étendue.

L'autre se rapporte à une vaccination par vaccin antistaphylococcique, par auto-vaccin ou bouillon vaccin polyvalent ; elle rentre dans le cadre des actions empêchantes des sérums relativement à la bactériophagie, signalées par Bail, Machado et da Costa Cruz qui ont paru prouver que le sérum anti-bactérien neutralisait le bactériophage au même titre qu'un sérum anti-bactériophage.

Mais d'Hérelle a démontré que l'action empêchante du

Sauvé et Jacquemaire (*Société de Chirurgie*, 20 nov. 1929) relatent 36 observations de furoncles et anthrax guéris au bout de 1 à 5 jours.

Mode d'emploi du bactériophage

Considérant notre travail inaugural comme une introduction à la pratique médicale, nous nous sommes proposé de nous placer le plus possible dans les conditions de la pratique journalière, et nous avons cherché un moyen d'appliquer facilement et sans danger, avec toutefois le plus de chance de succès, le bactériophage antistaphylococcique sur les lésions dues au staphylocoque, et sur les lésions qu'il complique.

Or, il est déjà de notion commune que le bactériophage peut être employé :

a) Par la bouche ;

b) En injections intra veineuses ou sous-cutanées ;

c) En applications locales.

sérum du sujet vacciné sur la bactériophagie ne se produit que si on l'emploie en forte quantité, tout au moins quand on met en œuvre un bactériophage très virulent.

D'autre part, Raiga, dans ce même travail (*Presse Médicale*, 1930) reconnaît que, même un microbe non lysé *in vitro* peut être lysé *in vivo* et, en outre que l'action antiphage, s'exerce surtout à la périphérie des lésions (abcès du sein) et que, appliqué au centre de ces lésions, le bactériophage exerce une action efficace.

L'auto-hémothérapie enfin permettrait d'agir efficacement contre ces antiphages lorsqu'ils existent.

Mais l'important est d'utiliser un bactériophage très actif contre lesquels l'action des sérums bactériens est moins efficace et de l'employer localement.

Que devons-nous penser de ces différents modes d'application ?

a) L'emploi du bactériophage par la bouche a surtout été préconisé dans les maladies microbiennes du tube digestif (dysenterie, fièvre typhoïde). En ce qui concerne le traitement des staphylococcies cutanées, l'emploi du bactériophage par la bouche n'a guère été employé. Nous ne nous y arrêterons pas.

b) Les injections intraveineuses nous paraissant devoir être évitées en pratique journalière.

En effet, les bouillons filtrés, vecteurs de bactériophage, comprennent généralement dans leurs constituants, des peptones dont l'action en injections intraveineuses peut provoquer des chocs parfois dangereux, souvent inquiétants et mortels, dont, pour notre part, il ne nous paraîtrait pas prudent de prendre la responsabilité, surtout au début de la formation d'une clientèle, toute disposée à nous délaisser au moindre échec.

On sait que les injections hypodermiques sont réglées d'après les données pratiques résultant d'expériences de Bordet et Ciuca, de Gratia, de d'Hérelle, d'Hauduroy, que nous avons citées plus haut.

On a vu que des injections répétées de bactériophage déterminaient, par *antiphylaxie*, une immunité contre le bactériophage pouvant entraîner, non seulement une inaptitude à guérir, mais en plus, une sensibilisation au microbe pathogène homologue.

C'est pourquoi on a pris comme règle de ne faire que peu d'injections, 3 au plus (1) ; une seule au demeurant est nécessaire. Elle agit immédiatement, soit en 24-48 heures, ou n'agit pas. Il n'y a donc pas d'intérêt à poursuivre les injections, mais, même cette injection unique n'est pas dépourvue d'inconvénients. Les principes constituants de la suspension de bactériophage généralement utilisés déterminent des réactions qui ne sont pas négligeables.

Bruynoghe et Maisin ont observé à la suite d'injections de bactériophage antistaphylococcique pratiquées dans le voisinage des lésions, des poussées fébriles élevant la température à 39°5. Des phénomènes analogues furent même observés chez des sujets ne paraissant pas être atteints de staphylococcies.

De même Gratia et Jaumain. Bastin relevant ces accidents dans sa thèse, fait remarquer que les auteurs précédents employaient un bactériophage préparé selon la méthode de Bordet, c'est-à-dire chauffé.

« Nous croyons, dit-il, qu'il faut attribuer à l'in-
« jection de produits albuminoïdes modifiés par la
« chaleur, les phénomènes réactionnels signalés par
« Bruynoghe et Maisin. »

Bastin, dans 7 observations d'injection de bactériophage en *bouillon filtré* qu'il pratique chez des blessés non suppurants, ne relève pas d'élévation

1. Raiga en propose 4.

thermique ; dans 2 cas seulement, il note de la rougeur avec chaleur autour des points injectés, accompagnée ou non de prurit.

D'après Hauduroy, « la plupart du temps, il n'y a pas de réaction consécutive ni à l'ingestion, ni à l'injection sous-cutanée de bactériophage ». Cependant, dit-il, nous avons pu en noter dans quelques cas rares. Elles sont de deux sortes :

Ou bien on a une simple réaction locale ;

Ou bien une réaction générale.

La première se manifeste par du gonflement, de la rougeur et parfois une légère douleur. Elle devient perceptible dans les premiers jours de l'inoculation et disparaît en général dans les 24 heures. Elle se produit chez des sujets sains.

Toute autre est la réaction générale. Il s'agit d'une crise sudorale, qui apparaît dans les quelques heures, suivant l'administration, d'intensité variée, pouvant contraindre au changement de linge... je tiens à insister sur ce fait que les réactions que je viens de signaler sont légères et rares... »

Il ne semble pas que tous les auteurs aient été aussi heureux puisqu'on a pu écrire « les injections « sous-cutanées sont délaissées ; elles donnent le « plus de réactions locales et générales (hyperther« mie, 40°)... l'effroi se communiqua aux malades et « les premiers expérimentateurs furent pris d'hési« tation (Wagemann, Bruxelles Médical 25 janv. « 1925).

Depuis, Raiga a signalé des réactions inflammatoires variables d'intensité et de durée.

Sauvé et Jacquemaire considèrent la voie sous-cutanée comme la plus mauvaise, à cause de la production des antiphages et préconisent l'application *in situ*.

Une forme de l'application *in situ* est celle primitivement employée par Bruynoghe et Maisin ; par Gratia et Jaumain, Gougerot et Peyre, et qui injectaient du bouillon bactériophage dans les furoncles ou dans les éléments pustuleux du sycosis.

Les uns et les autres notèrent des accidents qui firent rejeter l'injection locale.

Blum et Peyre, dans le sycosis, employèrent l'application locale du filtrat bactériophage, après avoir produit de légères érosions au niveau des éléments pustuleux (1).

Camus (Thèse de Paris, 1926) dans le traitement des furoncles de l'oreille, rejette l'injection locale comme douloureuse et préconise les bains locaux et les compresses imprégnées de bouillon bactériophage après érosion légère de la lésion.

Les accidents ou incidents provoqués par les injections de bactériophage, *in situ* ou à distance, considérés comme négligeables par les uns et trouvés inquiétants par d'autres, constituent un

1. Raiga, récemment, utilise des injections de bactériophage dans la cavité des abcès du sein après ponction et évacuation du pus, mais il s'agit d'affection non dermatologique (*Presse Médicale*, du 8 fév. 1930).

risque qui, même minime, nous paraît à éviter, s'il existe une méthode répondant mieux à l'adage classique *primo non nocere*.

c) *Applications locales*. — Certes, les applications locales en bains d'oreilles ou compresses, reconnus comme efficaces, constituent un moyen non dangereux et actif d'utilisation du bactériophage.

Nous rappelons que Gougerot, Blum et Peyre préconisent l'emploi des compresses imprégnées de bouillon bactériophage, sur les furoncles ou pustules dont ils recommandent d'excorier légèrement les pointes.

Les excellents résultats constatés par les auteurs sont des plus encourageants. Toutefois, il ne s'agissait par d'application simple, faite localement sur ces lésions, puisqu'ils ont employé en même temps que les pansements locaux, des injections sous-cutanées: si l'application locale sans injection sous-cutanée est suffisante, le praticien aura évidemment tendance à l'adopter de préférence à une technique comportant des risques même faibles. C'est cette méthode des applications locales de bactériophage — sans injection ni même ingestion — dont nous nous sommes proposé d'étudier les effets.

Sous quelle forme allons-nous employer le bactériophage ? Dans la pratique courante, le bactériophage antistaphylococcique utilisable se présente sous forme d'un bouillon dans lequel on a ensemencé avec une émulsion de staphylocoques jeunes (24 heures au plus) une quantité variable, mais géné-

ralement faible (1) d'un bactériophage polyvalent, souche de fraction et qui après bactériolyse est *filtré*, puis réparti en ampoules stériles, de capacité variable.

Les auteurs qui ont traité la question, l'emploient souvent dilué.

On conçoit qu'avec un filtrat bactériophagique contenant par exemple 10 milliards de protobes au centimètre cube, une dilution au 10^e mette en présence des microbes 1 milliard de protobes par cmc 100 millions par 1/10 cmc., 10 millions 1/100 cmc., etc..., etc... soit des quantités formidables par rapport à la quantité minima (l'unité) nécessaire et suffisante.

On sait que l'important est que la suspension de protobes soit composée d'éléments très actifs ou suivant l'expression de d'Hérelle, très *virulente* et que ces éléments puissent entrer en contact avec les bactéries et s'y maintenir un temps suffisant pour que l'action des bactériophages se déclenche : cette action peut être provoquée par un seul élément virulent.

Rappelons l'expérience de d'Hérelle (dans *le bactériophage et son comportement*, 1926, p. 110).

« Inoculant 10 cmc. d'une émulsion de staphylocoques renfermant 250 millions de bactéries par cmc

1. Avec un bactériophage très actif 2 gouttes pour un litre de bouillon contenant 250 millions de staphylocoques au centimètre cube, sont en pratique suffisants pour obtenir une lyse totale en 24 heures.

avec un seul bactériophage, une numération effectuée 3 jours après montre qu'il existe dans le milieu liquide 81 milliards de corpuscules.

Inoculant une émulsion semblable... avec 500 millions de corpuscules, après 3 jours (la bactériophagie avait été totale en 24 heures) le nombre de corpuscules était d'environ 7 milliards car les microbes ont été en quelques sorte sidérés.

« On peut poser en principe, écrit d'Hérelle, que vis-à-vis d'une espèce bactérienne donné la rapidité de fixation ainsi que la rapidité de multiplication marchent de pair avec la virulence globale, c'est-à-dire avec la virulence moyenne des divers corpuscules...

« Chacun des corpuscules présents se fixe et se multiplie d'autant plus rapidement que sa virulence est plus grande. »

In vitro « le nombre initial de bactéries importe peu ».

En somme, l'important est bien de mettre en contact des microbes à combattre une quantité même très faible de bactériophages *pourvu qu'elle soit très virulente.*

Par suite, une dilution du bactériophage est parfaitement admissible si l'on utilise un bactériophage très virulent.

Les auteurs ont généralement, avons-nous dit, employé des dilutions en bouillon, voire dans l'eau salée physiologique stérile. Cette méthode parfaitement rationnelle dans les cas de cystite staphylococ-

cique, dans les cas d'ostéomyélite, l'est sans doute dans les lésions staphylococciques superficielles de la peau, pourvu que l'on puisse le maintenir par compresse humide, voire de bains (comme le fait Camus dans le traitement des furoncles du conduit auditif externe).

Pour certaines lésions en nappe ou dispersées, on peut être obligé de renouveler souvent les pansements humides, qu'il est bien difficile de maintenir effectivement humides ; les compresses, en se desséchant, peuvent, si l'on n'y prend garde, jouer un rôle regrettable et pénible sur les peaux sensibles surtout dans les dermatoses irritables.

On devait donc être amené à chercher un procédé dermatologique d'application du bactériophage et chercher à réunir avec les propriétés actives d'un bactériophage très virulent, les propriétés émollientes d'un excipient miscible à l'eau, gras, neutre. Il fallait aussi que cet excipient fut aseptique et facilement conservable.

Le Docteur Pierre Wagon a réussi ces conditions dans une pommade présentée à l'examen de l'Académie de Médecine, dans un rapport de M. Regnault, où il est constaté que ce produit contient du bactériophage.

Cette préparation contient, pour un kilo de pommade, 100 cmc. d'un filtrat bactériophage tenant en suspension 10 milliards de protobes au centicube.

Pour y mettre en évidence le bactériophage, nous procédons de la manière suivante :

Un tube contenant 10 cmc. de bouillon stérile de pH 7,6 à 7,8 est porté et maintenu à 56°, on y introduit et émulsionne un centigramme de la pommade, prélevée aseptiquement avec la spatule fine de platine stérilisée et refroidie, puis, après refroidissement à 37° du bouillon, on ajoute une émulsion de staphylocoques provenant du lavage d'un tube de gélose ensemencé la veille.

La quantité de microbes doit être de 250 millions au cmc. dans le tube de bouillon.

Un tube contenant également 10 cmc. de bouillon, est ensemencé avec une quantité correspondante de la même émulsion de staphylocoques. On y introduit une goutte du tube précédent.

Un troisième tube de 10 cmc. de bouillon reçoit la même quantité de staphylocoques que les deux premiers.

Les trois tubes sont mis à l'étuve de 37°.

Le lendemain, l'examen des trois tubes montre que le 1er est clair, sauf la présence de matière grasse en suspension.

Le deuxième tube est clair.

Le troisième tube qui n'a reçu que du staphylocoque est trouble uniformément.

On peut, en partant du tube 1 ou 2, après filtration du bouillon, reproduire indéfiniment la lyse du staphylocoque.

Si l'on a prélevé des tubes 1 et 2 1 goutte que l'on a étalée sur gélose inclinée, immédiatement après, le mélange bactériophage staphylococcique et

qu'on a reporté ces 2 tubes à l'étuve à 37°, on constate, dès le lendemain, et mieux 48 heures après, la présence de plages claires caractéristiques.

Mode d'emploi.

Dans l'emploi du bactériophage en dermatologie, il est un point qui ne doit jamais nous échapper: c'est que le bactériophage est ou se comporte comme un virus filtrant, c'est-à-dire un être vivant qui est tué par une température supérieure à 72°, et est également tué par les antiseptiques.

Il est facile d'éviter une température trop élevée. La pommade est facilement mise en contact avec les lésions et il n'est pas nécessaire de la prélever avec une spatule métallique chauffée insuffisamment refroidie.

L'emploi des antiseptiques est également facile à éviter.

Il suffit d'employer *seul* le vecteur du bactériophage sans utiliser aucune solution antiseptique antérieurement ou concomitamment à son usage.

Nous ne perdrons pas ces règles de vue en traitant nos malades.

La pommade est reçue sur une spatule stérile, à la température de la chambre, étalée en couche suffisante sur chaque lésion ou élément de lésion.

Nous recouvrons ensuite les régions malades avec des compresses aseptiques que nous fixons selon les méthodes habituelles.

Nous avons renouvelé les pansements tous les jours bien que, en principe, cela ne soit pas nécessaire si nous admettons que le bactériophage, une fois mis en contact avec les bactéries, doit les détruire progressivement. Mais il vaut mieux toutefois renouveler tous les jours les applications et les pansements, ne serait-ce que par raison de propreté, et pour constater les effets qui sont effectivement rapides.

Les observations ci-après réunies dans les services de M. le Dr Milian, notre maître en dermatologie, nous indiquent ce que l'on peut attendre d'un bactériophage antistaphylococcique dans les affections pyogènes de la peau.

Malgré la bienveillance avec laquelle M. le Dr Milian nous permit d'appliquer la phagothérapie chez ses malades, le nombre de ces observations est plus restreint que nous ne l'eussions voulu, mais bon nombre de malades malheureusement par leur inconstance, ne nous ont pas permis de suivre jusqu'au bout l'évolution de leurs affections sous l'influence du bactériophage antistaphylococcique.

Nous n'avons réuni ici que les observations des malades hospitalisés ou qui ont continué le traitement un temps suffisant.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(recueillie dans le service du Dr Milian, Hôpital Saint-Louis, Salle Henri IV).

Anthrax et furonculose.

Mme M... Germaine, 36 ans, lit nº 1.

Entrée le 23-12-29 pour furonculose, enceinte de 8 mois 1/2, mariée depuis 7 ans, a eu deux enfants du sexe féminin.

En 1922, après son deuxième enfant, a eu des abcès des seins.

Son enfant a présenté des furoncles pendant 6 mois.

Depuis 1922 jusqu'à ce jour, la malade a eu des poussées eczémateuses, au niveau des avant-bras chaque fois qu'elle a fait des lessives, qu'elle a dû cesser en partie.

Maladie actuelle. — Le 19 décembre, apparaît au niveau du 1/3 inférieur du bord cubital de l'avant-bras gauche, un furoncle, qui, traité par des compresses chaudes, évolue et constitue au moment de l'entrée de la malade, un anthrax de 3 cm. de diamètre sur 1 cm. de hauteur, laissant échapper du sero-pus par 3 orifices.

Dans l'intervalle, sont apparus, à des dates que la malade ne peut préciser, d'autres furoncles : 3 au niveau du 1/3 su-

périeur de l'avant-bras, gros comme des lentilles et un, gros comme un haricot, au niveau du 1/3 inférieur du bord externe du bras gauche.

Les deux avant-bras sont lacérés de lésions de grattages provoquées par un prurigo tenace.

La malade est traitée par application de pommade au bactériophage sur toutes les lésions.

Le 24-12-29, le furoncle anthracoïde est en partie vide de son contenu qui sort par les orifices.

Les autres furoncles n'ont pas augmenté de volume.

Des 3 furoncles sur l'avant bras droit, deux ont disparu. Le 3e est réduit à une petite élevure rouge acuminée avec suintement léger à la pointe, mais indolente.

Au bras droit, le furoncle est réduit à un cône de coloration normale sans suintement, tout à fait indolent.

L'anthrax est encore rouge, légèrement suintant.

La pression n'y provoque ni douleur, ni issue de pus.

Le 27-12-29, l'anthrax a nettement diminué de volume et ne suinte que légèrement.

Les autres petits furoncles sont secs. Un seul à l'avant-bras droit est encore un peu rouge, acuminé, mais tout à fait indolent.

Le 2 janvier, l'anthrax est encore un peu rouge, mais indolent et tout à fait sec.

Des autres petits furoncles : 2 ont disparu complètement, les deux autres sont réduits à une petite élevure d'aspect fibroïde.

Par précaution, on continue le traitement toute la journée.

La malade, assez indocile et méfiante, déclare qu'elle n'a

plus de démangeaisons. Les lésions de grattages ont d'ailleurs disparu.

OBSERVATION II

(Recueillie à la consultation externe du Dr Milian, Hôpital Saint-Louis).

Anthrax et furonculose.

Mme R..., Céline.

Vue le 14-1-30, atteinte depuis 5 semaines d'un anthrax percé il y a trois semaines.

Se présente, avec, au 1/3 supérieur de la face externe de la cuisse gauche, un large cratère irrégulier de 4 × 2 cm., à fond sanieux, purulent, et, en outre, à la cuisse gauche, 17 petits furoncles aplatis en voie de cicatrisation, plus 12 papulo-pustules en cônes surbaissés.

On applique un pansement avec la pommade au bactériophage (on donne à la malade les moyens de se traiter chez elle).

Le 17-1-30, le cratère de l'anthrax est sec, croûteux.

Les furoncles ont cessé d'évoluer et sont desséchés, aplatis.

Ils n'ont pas donné de pus, à l'exception de 2 éléments qui sont un peu suintants.

Les douleurs ont disparu.

Le 22-1-30, l'ensemble des éléments papulo-pustuleux est sec.

Il ne reste au niveau de l'anthrax qu'une croûte sèche tout à fait indolente.

La malade n'a pas été revue.

OBSERVATION III

(Recueillie à la consultation externe du Dr Milian. Hôpital Saint-Louis).

Pyodermite et lymphangite des deux avant-bras.

Mme Luc. R... se présente à la consultation le 4 février 1930, se plaignant de prurit et de tension douloureuse aux deux avant-bras.

On note aux deux avant-bras et sur les mains de nombreuses pustules sur fond rosé inflammatoire avec de nombreuses traces de grattage.

On constate un œdème lymphangitique symétriquement au 1/3 inférieur des deux avant-bras.

L'affection a commencé il y a deux mois par du prurit suivi d'éruptions pustuleuses.

Le 4-2-30, application de pommade au bactériophage sur toute la surface des deux avant-bras et sur les mains ; pansement.

Le 5-2-30, la lymphangite a rétrocédé ; les pustules sont stationnaires, le prurit a cessé.

Le 6-1-30, la lymphangite a disparu. Les éléments pustuleux sont en grande partie desséchés.

Le 7-4-30, il n'y a plus ni prurit, ni éléments pustuleux.

Le 10-2-30, la malade revue n'a plus de pansement. La

peau des avant-bras et des mains a repris sa coloration et son aspect normaux.

OBSERVATION IV

(Recueillie à la consultation externe du Dr Milian Hôpital Saint-Louis.)

Eczéma impétigineux.

M. M..., âgé de 64 ans.

Se présente le 12 décembre 1929 avec des lésions d'aspect impétigineux de la joue, des paupières, du front et de l'oreille gauche.

Ces régions apparaissent couvertes de croûtes denses, jaunes, suintantes et confluentes, fond inflammatoire.

Des éléments isolés, papulo-squameux à la joue droite.

Les paupières et le front enflammés, rouges, avec lésions papulo-croûteuses, bordées de squames.

Le pli auriculaire gauche est comblé d'un coagulum séreux abondant, de même le conduit auditif externe.

Au 1/3 supérieur de la région sternale, un triangle de 3 × 1 cm. croûteux de même aspect qu'à la joue gauche.

A l'examen direct du frottis d'une croûte : on note des staphylocoques. On applique sur la joue, le front et l'oreille gauche des pansements à la pommade au bactériophage.

Le 14-12-29, les croûtes sont en grande partie tombées en enlevant le pansement.

Le fond inflammatoire des lésions de la face et de la poitrine a généralement pâli.

Le pli auriculaire et la conque de l'oreille gauche sont rouges, non suintants, il persiste une fissure rétro-auriculaire.

A l'examen des cultures, on ne trouve que du staphylocoque.

Le 18-12-29, toutes les lésions sont desséchées. Restent quelques squames larges au niveau du pavillon de l'oreille avec fissure.

Les conjonctives sont encore rouges mais les paupières ont un aspect sensiblement normal.

Au niveau du pli génien droit, quelques vésicules d'eczéma sont apparues.

Le 21-12-29, il reste quelques squames adhérentes à la joue droite.

Au pli auriculaire une fissure persiste.

On confie au malade la pommade au bactériophage, car il ne peut venir régulièrement à la consultation.

Le 26 12-29, le malade ne présente plus de signe d'Impetigo. La face est nette.

La fissure du pli rétro-auriculaire est cicatrisée.

OBSERVATION V

(Recueillie au Service du Dr Milian
Hôpital Saint-Louis, Salle Marcorelle.)

Eczéma impétigineux récidivant de la face

B... Jeanne, lit n° 6.

L'affection qui cause l'entrée de l'enfant au service a débuté il y a trois mois.

Entrée le 20-12-29 pour eczéma impétigineux de la face,

particulièrement à gauche et au front et intertrigo rétro-auriculaire gauche.

De nombreuses croûtes confluentes, jaunâtres, suintantes, couvrent la presque totalité de la joue gauche.

On note des croûtes rondes, agminées on isolées à la joue droite et au front, derrière l'oreille gauche un suintement abondant jaunâtre, remplit le sillon rétro-auriculaire.

Le 22-12 29, les croûtes sont généralement tombées.

On aperçoit de petites vésicules eczémateuses à la joue gauche.

Le 23-12-29, des croûtelles sont apparues au niveau des vésicules de la veille.

Le 24-12-29, les croûtes ont disparu.

Le 26-12-29, nouvelle poussée de vésicules, cette fois à la joue droite.

Le 28-12-29, on note à la joue droite des croûtelles sur fond rose exfolié.

Le 30-12-29, le pli auriculaire est sec, de coloration normale.

Le 31-12-29, on relève des vésicules fines au niveau de la lèvre supérieure.

Le 4-1-30, les vésicules de la lèvre supérieure ont donné suite à des croûtelles qui ont disparu aujourd'hui.

Apparition de croûtelles au menton et à la joue gauche.

Le 11-1-30, il n'y a plus à noter que de fines croûtelles et de petits squames au niveau du menton.

Le 13-1-0, l'ensemble de la peau du visage est net.

On remarque que, généralement, après chaque poussée successive de vésicules eczématiques, l'application de la pommade au bactériophage est suivie d'une rapide dessic-

cation avec disparition des croûtelles et spasmes en deux jours.

OBSERVATION VI

(Recueillie au Service du Dr Milian
Hôpital Saint-Louis. Salle Marcorelles.)

Impetigo de la lèvre supérieure.

G... Bernard, lit nº 9.

L'origine de l'affection qui nécessite son hospitalisation remonte à deux mois.

Entré le 17 décembre 1929. La lèvre supérieure est aux 3/4 recouverte de croûtes jaunes, suintantes. Les narines sont littéralement obstruées par des croûtes jaunâtres.

Un ensemencement des croûtes est pratiqué au laboratoire.

Traitement : on emploie la pommade au bactériophage.

Le 18-12-29. on constate dans la culture un mélange de streptocoques et de staphylocoques.

Le 20-12-29, les croûtes ont disparu.

La peau de la lèvre supérieure et la muqueuse des narines sont de teinte rosée. En raison de l'écoulement nasal persistant, elles sont encore humides.

On note une fissure à l'orifice nasal droit.

On continue le traitement avec la pommade au bactériophage.

Le 24-12-29, la fissure de la narine droite a disparu, mais il persiste un écoulement nasal.

On introduit de la pommade au bactériophage, profondément dans les narines, au moyen d'un stylet monté.

Le 26-12-29, l'écoulement nasal a disparu.

Il ne persiste qu'une coloration rosée de la lèvre supérieure et des narines, sans suintement.

L'enfant est considéré comme guéri au bout de 8 jours de traitement (Sorti le 17 janvier).

OBSERVATION VII

(Recueillie dans le Service du Dr Milian.
Hôpital Saint-Louis. Salle Marcorelles.)

Impetigo de la face.

G... Georgette, 2 ans, lit 2.

Entrée le 3-1-30.

Malade depuis 15 jours. L'affection a commencé par des bulles apparues sur le menton, sur le nez, le front, les ailes du nez, les lèvres sont entièrement recouvertes de croûtes jaunes, suintantes. Une bulle typique contenant du séro-pus est notée à gauche de la partie moyenne de la paroi abdominale.

Traitement à la pommade au bactériophage.

Le 4-1-30, les croûtes sont tombées pour la plupart.

Le 6-1-30, les plaques rosées d'impetigo sont sèches au front et aux joues, la bulle abdominale est sèche.

A la lèvre et au menton, des secrétions purulentes nasales et la salive donnent aux surfaces malades débarrassées des croûtes, un aspect suintant sur fond rouge.

On commence à introduire la pommade dans les narines avec un tampon monté sur stylet.

Le 7-1-30, l'écoulement nasal a diminué.

Etat stationnaire.

L'enfant se gratte constamment.

Le 8-1-30, application d'un masque sur la figure pour éviter le grattage.

Le 13-1-30, l'écoulement purulent nasal a disparu, mais il persiste un écoulement séreux nasal.

Il reste deux ulcérations sous nasales par grattage.

Le 15-1-30, les lésions sous nasales sont sèches.

Il reste une lésion de grattage sur l'aile droite du nez.

L'impetigo est pratiquement guéri.

Sortie le 28 janvier. On l'a gardée quelques jours en continuant le traitement en vue d'éviter les réinfections.

OBSERVATION VIII

(Recueillie au service du Dr Milian
Hôpital Saint-Louis, Salle Marcorelle.)

Impétigo du cuir chevelu.

P... Jeanne, 2 ans 1/2, lit n° 17.

Entrée le 22-1-30, se présente à la consultation avec des cheveux entièrement agglutinés par des croûtes jaunes, suintantes, confluentes, avec pédiculose. Les cheveux coupés, on applique la pommade au bactériophage.

Le 24-1-30, il ne reste plus qu'une légère desquamation au niveau de l'emplacement des croûtes.

L'enfant ayant la coqueluche, change de service. Pratiquement guérie.

Deux jours de traitement.

OBSERVATION IX

(Recueillie au service du Dr Milian
Hôpital Saint-Louis, Salle Marcorelle.)

Impétigo du cuir chevelu.

G... Roger, 6 ans, Paris, lit nº 15.

L'affection qui provoque l'hospitalisation de l'enfant remonte à deux mois.

Entré le 22-1-30, l'enfant se présente le cuir chevelu tout couvert de croûtes jaune serin, suintantes avec pédiculose. Les cheveux coupés, on applique la pommade au bactériophage.

Le 24-1-30, les croûtes sont tombées, il persiste de nombreuses ulcérations superficielles dispersées sur tout le cuir chevelu.

Le 26-1-30, les ulcérations ont disparu.

On note quelques 6 pustulettes grosses comme une tête d'épingle disséminées sur le cuir chevelu.

Même traitement.

Le 28-1-30, les pustules sont sèches, réduites à une croutelle se détachant facilement.

La guérison est dès lors pratiquement obtenue, une cure d'entretien est continuée en vue d'éviter la production et l'extension de nouvelles poussées de pustules ou venco pustules.

L'enfant sort le 3 février 1930.

11 jours de traitement.

OBSERVATION X

(Recueillie à la consultation externe du Dr Milian
Hôpital Saint-Louis.)

Impétigo de la face.

D... Jean, 19 ans, boucher.

Se présente à la consultation le 22-12-29 pour impétigo de la face, ayant débuté vers le 7 décembre par de petits boutons « qu'il a grattés ».

Actuellement : à la face gauche du nez, on note une large plaque de croûtes jaunes suintantes sur une surface irrégulièrement rectangulaire de 3 cm. sur 3 cm.

Mêmes lésions en arrière de l'oreille gauche au niveau de l'insertion du sterno-cléido-mastoïdien, sur une surface triangulaire de 4 × 2 cm. De petites pustules ponctiformes sont disséminées sur les joues et le front, 5 à la joue gauche, 5 à la joue droite, 4 au front.

On remarque, en outre, à l'extrémité de la face dorsale de la première phalange de l'index gauche, une bulle aplatie de la dimension d'une pièce de 5 centimes (nickel).

De même à l'extrémité de la face palmaire, de la phalange ungléale, de l'index droit, une bulle de 2 cm. de diamètre. Ces deux bulles laissent échapper un liquide séro-purulent par des petits orifices épidermiques. On applique sur tous les points malades de la pommade au bactériophage antistaphylococcique.

Le 23-12-29, au nez, les croûtes ont presque totalement

disparu. Au front, plus de boutons pustuleux, les boutons de la joue droite sont secs. A la joue gauche, il en reste trois en activité. Les bulles des doigts sont aplaties, sèches.

On voit un nouvel élément papulo-pustuleux à la lèvre (côté droit) les croûtes rétro-auriculaires sont en partie disparues. Il en reste le tiers environ.

Le 24-12-29, il ne reste qu'une surface rouge à peine suintante et une croûte encore adhérente au niveau du nez. A la nuque, les éléments croûteux persistent comme la veille.

Le 27-12-29, l'amélioration acquise se maintient sans progrès notables. Le traitement est confié au malade pendant la période des vacances.

Le 6 janvier, seulement le malade est revenu.

Il reste une croutelle au bout du nez, 3 papulo-pustules à la joue droite, 6 derrière l'oreille gauche sont réapparues. Le malade continue le traitement lui-même.

Le 11-1-30, la face est nette. Il reste quelques papules non purulentes au niveau de la nuque et quelques comédons sur la face et sur le front. L'aspect général est celui d'un jeune acnéique. Le malade pratiquement guéri n'a pu être revu depuis. 18 jours de traitement.

OBSERVATION XI

(Recueillie au Service du Dr Milian, Hôpital Saint-Louis, salle Marcorelle.)

Impétigo de la face, des joues, du front et du conduit auditif externe.

R... Serge, 10 mois.

Se présente avec un impétigo de la face, des joues, du front et du conduit auditif externe, de l'oreille droite, caractérisé par de nombreuses croûtes, confluentes, couvrant la presque totalité des joues et du front. Au conduit auditif externe droit, un coagulum séreux, jaunâtre, abondant.

Traitement : pansement à la pommade au bactériophage.

Le 28-1-30, les croûtes sont presque entièrement tombées ; sauf au front, restent quelques croûtelles sur fond rouge, l'oreille est sèche.

Le 2-2-30, même état des lésions primitives du front. Apparaissent de nombreuses pustulettes aux joues.

Même traitement.

Le 5-2-30, le front ne présente plus de croûtes. A la place des croûtes, macules roses non suintantes.

Les pustulettes sont sèches.

8 jours de traitement.

OBSERVATION XII

(Recueillie à la consultation externe du Dr Milian.
Hôpital Saint-Louis.)

Impetigo.

R... Lucien, 23 mois.

Se présente, avec, au niveau de la région inter-sourcillière des croûtes jaunâtres, suintantes, confluentes sur un triangle de 3 × 2 cm. Traitement à la pommade au bactériophage.

Le 28-1-30, les croûtes sont tombées.

Il reste quelques croûtelles sur fond rose non suintant.

Le 2-2-30, apparition sur les deux joues de fines pustulettes.

Même traitement.

Le 5-2-30, les pustullettes sont desséchées.

Restent quelques macules non suintantes.

8 jours de traitement.

OBSERVATION XIII

(Recueillie au Service du Dr Milian
Hôpital Saint-Louis. Salle Marcorelle.)

Intertrigo inguinal bi-latéral.

B... Olga, 2 ans 1/2. Lit 35.

L'origine de l'affection nécessitant l'entrée de l'enfant à l'hôpital remonte à un mois.

Entrée le 12-12-29, elle présente au niveau des deux plis

inguinaux des lésions symétriques et égales, se présentant sous forme de surfaces triangulaires de 4 × 2 cm., rouges, légèrement exulcérées avec suintement abondant. Sans adénite.

Le 13-12-29, application de la pommade au bactériophage.

Le 14-12-29, l'épiderme des zones malades est encore rouge, sans suintement.

Le 15-12-29, l'épiderme des plis inguinaux est d'aspect normal.

Le 16-12-29, la malade est sortie de l'hôpital.

REMARQUES

La lecture des observations ci-dessus comporte certaines remarques portant sur les traitements des anthrax et furoncles, des pyodermites et lymphogites, des eczémas impétigineux, des impétigos, de l'intertrigo que nous avons pu soumettre au traitement par le bactériophage.

Anthrax et furoncles

Nous n'avons pu observer et traiter que deux malades atteintes de furoncles et d'anthrax (Obs. I et II).

Nous notons que l'évolution des anthrax est nettement arrêtée dès le début du traitement.

Dans le seul cas hospitalisé, on a pu constater que le bourbillon est rapidement éliminé (2 jours) et que les furoncles satellites de l'anthrax ont eu une évolution nettement régressive sans même aboutir à la suppuration : tout au plus un suintement au niveau d'une pointe exulcérée.

La guérison clinique des furoncles est pratiquement obtenue en 4 jours.

Remarquons que si nous n'avons pas employé d'injection de bactériophage, nous n'avons pas non plus excorié les pointes des furoncles.

Nous avons simplement appliqué la pommade au bactériophage en pansements locaux.

On peut se demander quel est, dans ce cas, le mode d'action de la préparation. Selon nous, l'action de la pommade au bactériophage s'explique par l'aptitude des protobes à progresser en raison même de leur développement. Cette progression est déjà notable sur gélose en surface (on voit en effet des plages de 1 à 2 et même 3 millimètres en 2 jours).

En milieu liquide, elle est infiniment plus grande puisque, en 24 heures, tous les microbes d'une suspension de 250.000.000 au cmc. dans un litre d'eau sont lysés par II gouttes d'un bactériophage *actif*.

En milieu vivant, les phénomènes sont plus complexes, sans doute.

Mais il est certain que le bactériophage peut d'abord être introduit, grâce à la pommade, dans les orifices externes des canaux excréteurs des glandes pilo-sébacées et pénétrer sur une certaine profondeur dans ces canaux qui sont garnis de staphylococci.

Ceux ci sont attaqués de proche en proche, chaque génération de bactériophage pouvant attaquer les staphylococci en 10 minutes et les faire éclater en 45, 60 minutes (d'Hérelle).

D'autre part, les milieux organiques étant loin d'être inertes, les leucocytes par leurs mouvements propres et leur circulation dans les canaux lympha-

tiques, jouent sans doute un rôle propagateur du bactériophage en véhiculant microbes et protobes.

Pyodermite et lymphangite

Une seule observation (Obs. III) de pyodermite prurigineuse compliquée de lymphangite est traitée par la pommade au bactériophage.

En un jour, le prurit a cessé.

La lymphangite a rétrocédé complètement en 2 jours.

Les éléments de pyodermite ont été desséchés en 4 jours.

Nous proposons pour expliquer le mode d'action de la pommade bactériophagique les mêmes explications que celles adoptées pour les furoncles.

L'action sur la lymphangite peut s'expliquer par le rôle vecteur des leucocytes.

Eczéma impétigineux

Dans deux cas d'eczéma impétigineux observés et traités, nous notons que :

1° Les croûtes tombent facilement et rapidement, généralement en presque totalité après une première application.

2° La cicatrisation des zones croûteuses s'opère environ en 4 jours.

3° Les poussées nouvelles de vésicules traitées

dès leur apparition se dessèchent généralement en 2 jours sans complication.

Nous ne voulons pas aborder l'étude des pathogénies des eczémas, mais il nous paraît que ce qui en fait la gravité, c'est la complication d'une infection pyogène.

Nous pensons que contre la complication staphylococcique le bactériophage antistaphylococcique est indiqué.

Dans l'eczéma impétigineux, nous pensons que l'action du bactériophage en pommade est complexe.

1° La pommade neutre, non irritante, par elle même ramollit les croûtes existantes et permet leur chute.

2° Le protobe bactériophage agit en détruisant les staphylococci cause de l'infection secondaire.

3° Les lysines contenues dans le filtrat agissent par leur action lytique.

4° Les produits provenant de la lyse staphylococcique contenus dans le filtrat bactériophage agissent à la manière des antivirus de Besredka par leur action empêchante.

Impétigo

Les 7 cas d'impétigo sont tous caractérisés quelle que soit l'étendue des lésions par la rapidité de la chute des croûtes après application de la pommade au bactériophage.

La pommade agit sans doute en tant que pommade neutre, mais, en outre, l'épiderme apparaît aux anciens emplacements des croûtes sous l'aspect de macules rosées, non suintantes, qui, sauf grattage, reviennent rapidement à la couleur normale.

La guérison est pratiquement obtenue dans un délai variant de 2 à 18 jours.

Dans l'observation	I	la durée du traitement est de	8 jours
—	II	—	2 —
—	III	—	10 —
—	IV	—	18 —
—	V	—	16 —
—	VI	—	6 —

La durée du traitement est en rapport avec l'étendue et l'ancienneté des lésions et aussi avec l'apparition d'éléments pustuleux nouveaux.

Un écoulement nasal purulent qui entretient les lésions peut être efficacement arrêté en deux jours par des badigeonnages de la muqueuse nasale avec la pommade au bactériophage.

Chaque lésion nouvelle apparue doit évidemment provoquer une application immédiate de bactériophage grâce à quoi l'évolution du nouvel élément pustuleux ou vésiculeux est arrêté en deux jours.

Nous pensons que dans l'impétigo comme dans l'eczéma impétigineux, le mode d'action d'un bactériophage antistaphylococcique multi-

valent incorporé à une pommade est dans les grandes lignes semblable à celui que nous avons cru pouvoir admettre pour les eczémas impétigineux.

Il est un point qui peut arrêter l'attention c'est le fait que même dans le cas où le staphylocoque est associé à un coccus en chaînette, qualifier streptocoque à un premier examen, on observe une rapide guérison clinique.

Comment expliquer cette action d'une préparation qui ne contient que du bactériophage antistaphylococcique ?

Il est de notion commune que le streptocoque signalé au début de l'infection impétigineuse accompagné de staphylocoque, disparaît généralement au bout de quelques jours.

Déjà cette notion de fait suffirait à faire comprendre l'activité suffisante au staphy-bactériophage.

Mais cette disparition spontanée du microbe en chaînette, peut faire naître une hypothèse intéressante de travail que le Docteur P. Wagon nous a suggérée.

Ce microbe en chaînette ne serait-il pas détruit par une race spéciale de strepto-bactériophage ?

Le temps nous manque malheureusement et nous ne pouvons poursuivre l'étude d'une conception dont l'intérêt théorique et peut-être pratique n'a pas manqué de nous frapper.

Intertrigo.

Le seul cas d'intertrigo observé guérit avec une rapidité vraiment notable.

Deux jours après l'application du bactériophage, un intertrigo datant de un mois, est nettement guéri.

CONCLUSIONS

1° Dans les staphylococcies cutanées ou les affections vésiculo-bulleuses de la peau compliquées par le staphylocoque, il est possible d'utiliser le filtrat bactériophage antistaphylococcique sous forme de dilution dans un excipient-pommade.

2° Les résultats de l'emploi du bactériophage sous cette forme sont favorables et sans réaction inquiétante dans la furonculose, l'impétigo, l'eczéma impétigineux et les pyodermites à staphylocoques.

La préparation bactériophagique ilisée par le Docteur Fischer pour ses observations est le **Dermo STALYS** du Docteur Wagon.

BIBLIOGRAPHIE

1917. *Hérelle* (*d'*). — Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques (C. R. Ac. Sc., 10 sept. 1917).

1918. — Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (C. R. Soc. Biol., 7 déc. 1918).

1920. — Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysenterie bacillaire (C. R. Ac. Sc., 5 janv. 1920).

— — Le processus de défense contre les bacilles intestinaux et l'étiologie des maladies d'origine intestinale (C. R. Ac. Sc., 24 janv. 1920).

— — Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage (C. R. Soc. Biol., 31 janv. 1920).

— *Bordet* et *Ciuca*. — Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible (C. R. Soc. Biol., 9 oct. 1920).

— — Le bactériophage de d'Hérelle, sa production, son interprétation (C. R. Soc. Biol., 9 oct. 1920).

— *Hérelle* (*d'*). — Sur le microbe bactériophage (C. R. Soc. Biol., 23 janv. 1920).

1921. *Bordet* et *Ciuca*. — Autolyse microbienne et sérum antilytique (C. R. Soc. Biol., 29 janv. 1921).

— *Bordet* et *Circa*. — Spécificité de l'autolyse transmissible (C. R. Soc. Biol., 29 janv. 1921).

— *Maisin*. — Adaptation de bactériophage (C. R. Soc. Biol., 29 fév. 1921).

— *Hérelle* (*d'*). — Rôle du bactériophage dans l'immunité (C. R. Soc. Biol., 19 mars 1921).

— *Hérelle* (*d'*) et *Eliava*. — Sur le sérum antibactériophage (C. R. Soc. Biol., 23 mars 1921).

— *Bruynoghe* et *Maisin*. — Au sujet des microbes devenus résistants au principe bactériophage (C. R. Soc. Biol., 30 avril 1921)

— *Bruynoghe*. — Au sujet de la nature du principe bactériophage (C. R. Soc. Biol., 26 juin 1921).

— *Eliava* et *Pozersky*. — De l'action destructive des sels de quinine sur le bactériophage de d'Hérelle (C. R. Soc. Biol., 25 juin 1921).

— *Bruynoghe* et *Maisin*. — Esssai de thérapeutique au moyen du bactériophage du staphylocoque.

1922. *Bruynoghe* et *Maisin*. — Au sujet de la réaction consécutive à l'injection du bactériophage (C. R. Soc. Biol., 21 mars 1922).

— *Gratia*. — La lyse transmissible du staphylocoque et ses applications thérapeutiques (Bull. Ac. Roy. de Belgique, février).

— *Gratia* et *Jamain*. — Au sujet des réactions consécutives aux injections du principe lytique staphylococcique (C. R. Soc. Biol. Belge, 25 fév. 1922).

— *Bastin*. — Le phénomène de d'Hérelle. Thèse Lille.

— *Bruynoghe* et *Apzelmans*. — La neutralisation des bactériophages de provenances différentes (C. R. Soc. Biol, 10 fév. 1921).

— *Da Costa Cruz*. — Brazil medico, juillet 1922.

— *Appelmans*. — Au sujet de la valeur thérapeutique du bactériophage (Arch. internat. de Pharmacodynamie et de thérapie).

1923. *Hauduroy* et *Arzimoles*. — Le progrès Médical.

— *Mac Kinley*. — Journ. Off. Labo. aud. in Mede, p. 311, 1923.

1924. *Hauduroy*. — Sensibilisation d'animaux à diverses injections par le bactériophage de d'Hérelle (C. R. Soc. Biol).

— *Da Costa Cruz*. — C. R. Soc. Biol.

— *Gougerot* et *Peyre*. — C. R. Soc. Biol.

— *Mouret*. — Traitement des infections à staphylocoque par le bactériophage de d'Hérelle. Thèse Paris.

1925. *Hauduroy* (*Paul*). — Le bactériophage de d'Hérelle. Le François, 1925.

1926. — Le traitement des affections à staphylocoque par le bactériophage de d'Hérelle (Pr. Méd., 22 sept. 1926).

— *Camus*. — Traitement des furoncles du conduit auditif externe. Thèse Paris.

1928. *Rosenthal*. — Contribution à l'étude des antiphages (C. R. Soc. Biol., 20 oct. 1928).

1929. *Raiga* (*André*). — Traitement des furoncles et des anthrax

pour le bactériophage de d'Hérelle (Presse Méd., 9 fév. 1929).

— *Wagon.* — Le bactériophage dans les affections staphylococciques (Soc. Méd. des Praticiens, 15 fév. 1929).

— *Blum* et *Peyre.* — Bull. Soc. Dermat. et Syph, 1929.

— *Sauvé* et *Jacquemaire.* — Le bactériophage (Soc. Chirur., 30 mars 1929).

1930. *Raiga* (*A.*). — Traitement des mastites aiguës de l'allaitement par le bactériophage de d'Hérelle (Press. Médic., 8 fév. 1930).

807. — Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, boulev. Saint-Germain, Paris. — 3-30